

**УПРАВЛЕНИЕ ДИНАМИКОЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**Болодурина И.П., Луговскова Ю.П., Закиров Д.А.**  
Кафедра прикладной математики ОГУ, г. Оренбург

---

*Поступила в редакцию 17.11.2008, после переработки 10.06.2009.*

---

Для оценки и прогноза динамики популяций иммунокомпетентных клеток представлена управляемая математическая модель, позволяющая исследовать защитные механизмы организма на влияние внешних антигенов. Построению математической модели предшествует краткое описание основных закономерностей и механизмов динамики иммунной системы. Динамические траектории приближены к данным обобщенной картины путем варьирования параметров. Предложен способ оценки качества противoinфекционной защиты как средняя скорость повреждения организма, для минимизации которой введено управление иммунной системой путем биостимуляции и реализации иммунотерапии. Рассмотренная управляемая модель использована для сравнительного анализа факторов, влияющих на течение и исход заболевания.

For an estimation and forecast of dynamics of populations immunocompetent of crates the controlled mathematical model allowing to investigate protective mechanisms organism on influence of external antigens is submitted. The construction of mathematical model is preceded by the brief description of the basic laws and mechanisms of dynamics of immune system. The dynamic trajectories are approached to the data of the generalized picture by a variation of parameters. The way of an estimation of quality of infectious protection as average speed of damage organism is offered, for which minimization the management иммунной by system is entered by biostimulation and realization immune therapy. The considered controlled model is used for the comparative analysis of the factors influencing current and outcome of disease.

**Ключевые слова:** иммунитет, иммунная система, математическая модель.

**Keywords:** immunity, immune system, mathematical model.

## **Введение**

Предрасположенность к ряду инфекционных заболеваний, оказывающих влияние на динамику смертности населения, нарастает в результате снижения функций иммунной системы, связанных с поддержанием постоянства внутренней среды

организма человека и обеспечением нормального функционирования всех его систем. Развитие инфекционного процесса в организме сопровождается сложной и многокомпонентной последовательностью реакций, направленных на распознавание, запоминание, элиминацию возбудителя из организма и восстановление гомеостаза.

Для исследования наиболее важных физиологических процессов, влияющих на продолжительность жизни, широко используется математическое моделирование, анализ результатов которого позволяет выявлять характеристики, определяющие поведение иммунной системы [1]-[5]. Знание закономерностей иммунологических процессов позволяет на базе исходной динамической модели взаимодействия иммунной системы человека с антигенами сформировать оптимизационную управляемую модель динамики заболевания. Построение управляемой модели, улучшающей функционирования иммунной системы, способствует достижению комплекса разнообразных целей, связанных с мерой эффективности защиты организма, критериев оценки которой множество: минимизация скорости повреждения организма, минимизация расхода энергетического критерия эффективности функционирования защитных систем организма, минимизация стоимости восстановления функционирования иммунной системы и т.д.

## 1. Математическая модель противоинфекционной защиты

С целью изучения наиболее общих закономерностей функционирования иммунной системы организма человека, рассмотрим математическую модель инфекционного заболевания, предложенную Г.И. Марчуком в 1975 году [4]. Данная модель описывает фундаментальные механизмы иммунной защиты, сформулированные в клонально-селекционной теории Ф.Бернета, представленные на рисунке 1.

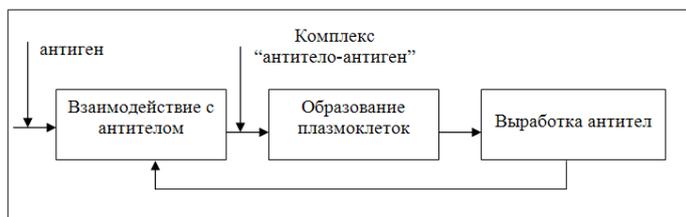


Рис. 1: Простейший механизм иммунной реакции

Для формирования базовой модели иммунной защиты рассмотрим следующие положения иммунологии:

- 1) В организме предсуществует ненулевой уровень иммунокомпетентных клеток со своими рецепторами — антителами, специфичными ко всевозможным антигенам, свободно циркулирующим как внутри клеток, так и вне клеток — в лимфе и плазме крови;
- 2) Малая доза антигенов, попадая в организм, начинает размножаться в клетках органа-мишени, поражая его;

- 3) Часть антигенов сбрасывается в кровь, где сталкивается с рецепторами иммунокомпетентных клеток – с антителами, образуя комплексы антитело-антиген, поглощающиеся антителообразующими клетками и стимулирующие иммунную систему;
- 4) Спустя время  $\tau$  после стимуляции пропорционально количеству комплексов антитело-антиген в организме формируются плазматические клетки, вырабатывающие антитела, специфичные к соответствующим антигенам;
- 5) Уменьшение числа плазматических клеток и антител происходит, помимо ряда других причин, описанных выше, за счет их старения;
- 6) Количество плазматических клеток, образовавшееся в ответ на антигенную стимуляцию, зависит от жизнеспособности поражённого органа: чем большим будет поражение этого органа, тем меньшим будет выход плазматических клеток из-за возникающей недостаточности, влияющей на активность иммунной защиты;
- 7) Процесс регенерации тканей органа-мишени запускается в ответ на повреждение.

В соответствии с изложенными фактами и представлениями о динамике иммунного ответа, выделим следующие переменные модели, которые являются непрерывными функциями:

$V = V(t)$  — концентрация размножающихся антигенов (патогенов) в поражённой части органа-мишени, [част./мл];

$C = C(t)$  — концентрация антиген-специфических лимфоцитов (носителей и продуцентов антител) в лимфоидной ткани, [клет./мл];

$F = F(t)$  — концентрация антител (молекул иммунной природы, - иммуноглобулинов, рецепторов иммунокомпетентных клеток и т.д.- нейтрализующих антигены) в крови, [част./мл];

$m = m(t)$  — доля разрушенных антигеном клеток в поражённой части органа-мишени, влияющая на ослабление жизнедеятельности организма в ходе заболевания, связанного с уменьшением активности органов, обеспечивающих поставку иммунологического материала: лейкоцитов, лимфоцитов, антител и т.д., необходимых для борьбы с размножающимися антигенами.

Математическая модель инфекционного заболевания строится на основе соотношений баланса для каждой из зависимых переменных, в предположении, что «организм» описывается однородным замкнутым объемом, в котором все компоненты процесса равномерно перемешаны. Описывая изменение численности клеточных популяций, участвующих в процессе иммунного ответа на отрезке времени  $[t^0, T]$ , где  $t^0 = 0$  — момент инфицирования, с учетом повреждения и регенерации органов, перейдем к системе нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом и разрывной правой частью, записанных в нормальной форме Коши

$$\begin{aligned}
\frac{dV}{dt} &= \beta V - \gamma FV \\
\frac{dF}{dt} &= \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F \\
\frac{dC}{dt} &= \xi(m) \alpha F(t - \tau) V(t - \tau) - \mu_c (C - C^*) \\
\frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m
\end{aligned} \tag{1}$$

с начальными условиями

$$V(0) = V^0, \quad F(0) = F^0, \quad C(0) = C^0, \quad m(0) = m^0 \tag{2}$$

и фазовыми ограничениями

$$V(t) \geq 0, \quad F(t) \geq 0, \quad C(t) \geq 0, \quad m(t) \geq 0 \tag{3}$$

где  $\beta > 0$  – скорость (темп) размножения антигенов;  $\gamma > 0$  – коэффициент, учитывающий вероятность встречи вирусов с антителами и силу их взаимодействия;  $\alpha > 0$  – коэффициент стимуляции иммунной системы;  $\rho > 0$  – скорость производства антител одной плазмоклеткой;  $\mu_c, \mu_f > 0$  – величины, обратные продолжительности жизни плазмоклеток и антител соответственно;  $\eta > 0$  – количество антител, необходимое для нейтрализации одного вируса;  $\sigma > 0$  – скорость (темп) поражения органа;  $\mu_m > 0$  – скорость восстановления массы пораженного органа;  $C^* > 0$  – предсуществующий уровень иммунокомпетентных клеток (плазмоклеток);  $\tau > 0$  – время, необходимое для формирования каскада плазмоклеток;  $\xi(m)$  – невозрастающая неотрицательная функция, учитывающая нарушение нормальной работы иммунной системы вследствие значительного поражения органа

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m < 0,1 \\ (1 - m) \frac{10}{9}, & 0,1 \leq m \leq 1 \end{cases}$$

Модель (1)-(3) описывает общие закономерности, присущие всем инфекционным заболеваниям. Фактически эта модель определяет вид зависимости тяжести и исхода инфекции от характеристик иммунитета и свойств антигена [2] - [5].

Уровень концентрации антигенов служит основным показателем динамики болезни и работоспособности иммунной системы. Анализ результатов изменения концентрации антигенов, полученный при интегрировании уравнений модели иммунного ответа (1) с учетом начальных данных (2), позволяет описать все основные формы заболеваний: субклиническую, острую, хроническую и летальную. На рисунке 2 представлены динамики изменения концентрации антигенов, отражающие естественное течение различных форм заболеваний. Результаты получены в ходе качественного и численного анализа протекания первичного инфекционного заболевания на интервале  $T = 100$  сут. при начальных условиях  $V(0) = 10^{-6}$ ,  $C(0) = 1$ ,  $F(0) = 1$ ,  $m(0) = 0$  в зависимости от величин параметров, описанных в таблице 1.

Параметры модели, приведенные в таблице 1, определены согласно соотношениям, полученным в [4], на основе качественного исследования базовой модели

Параметр	Значения при различных формах заболевания				Размерность
	субклинич.	острая	хроническая	лет. исход	
$\beta$	8	2	1	2	$сут^{-1}$
$\gamma$	10	0,8	0,8	0,8	$\frac{мл}{\text{част} \cdot \text{сут}}$
$\alpha$	10000	10000	1000	10000	$\frac{\text{клет} \cdot \text{мл}}{\text{част} \cdot \text{молек} \cdot \text{сут}}$
$\mu_c$	0,5	0,5	0,5	0,5	$сут^{-1}$
$\rho$	0,17	0,17	0,17	0,17	$\frac{\text{молек}}{\text{клет} \cdot \text{сут}}$
$\eta$	10	10	10	10	$\frac{\text{молек}}{\text{част}}$
$\mu_f$	0,17	0,17	0,17	0,5	$сут^{-1}$
$\sigma$	10	10	10	700	$\frac{мл}{\text{част} \cdot \text{сут}}$
$\mu_m$	0,12	0,12	0,12	0,12	$сут^{-1}$
$C^*$	1	1	1	1	$\frac{\text{клет}}{мл}$
$\tau$	0,5	0,5	0,5	0,5	$сут$

Таблица 1: Значения параметров модели противoinфекционной защиты при различных формах заболевания

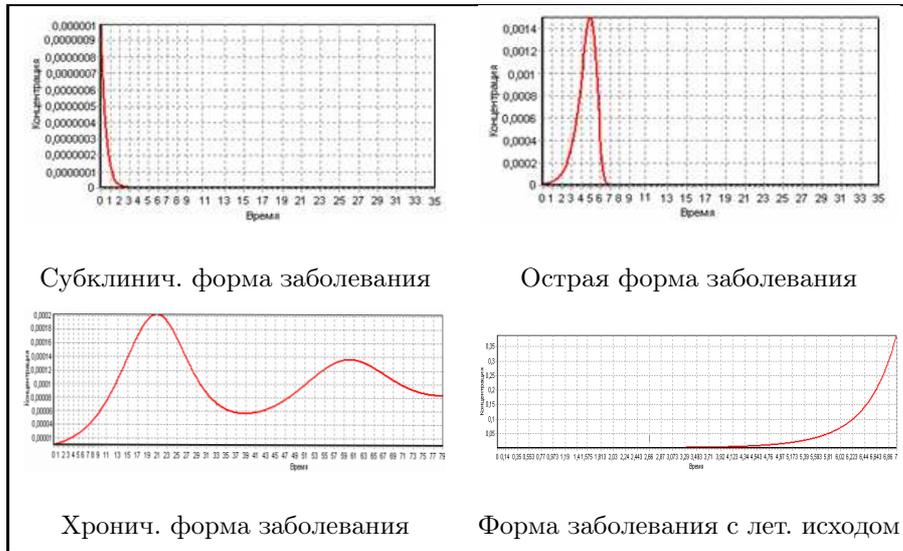


Рис. 2: Динамика изменения концентрации антигенов ( $V(t)$ ) при различных формах заболевания

иммунного ответа и уточнены в ходе вычислительных экспериментов по настройке модели на данные обобщенной картины заболевания.

## 2. Управление иммунологическими реакциями

Критериев оценки функционирования иммунной системы множество. Для исследования закономерностей противoinфекционной защиты воспользуемся вариационным принципом, основанным на предположении о том, что среди допустимых вариантов иммунной защиты организма реализуются те, которые минимизируют среднюю скорость его повреждения за фиксированное время  $T$

$$I = \frac{1}{T} \int_0^T \sigma V(t) dt \rightarrow \min, \quad (4)$$

где  $\sigma > 0$  – скорость (темп) поражения организма за счет антигенов.

Достижение поставленной цели тесно связано с проблемой управления иммунологическими реакциями. В качестве управления, регулирующего интенсивность процессов иммунного ответа и способствующего ускоренному восстановлению пораженных органов и тканей, выступают используемые при лечении средства (внешнее управление), а также вырабатываемые самим организмом различные гормоны и медиаторы (внутреннее управление).

На основании базовой модели инфекционного заболевания (1) построим управляемую модель исходя из следующих предположений:

1. Управлением в модели являются используемые при лечении медицинские препараты, то есть осуществляется внешнее управление путем введения дополнительных членов в правые части уравнений модели (1);
2. Определенный вид управления характерен для конкретной формы заболевания.

На основе предположения 2, остановимся на поиске выбора корректного управления для определенной формы заболевания.

Для улучшения функционирования иммунной системы и минимизации средней скорости повреждения организма при острой форме заболевания управление осуществляется при помощи иммунотерапии - введения готовых иммуноглобулинов или донорских антител –  $u_2(t)$ . В результате введения управляющей функции  $u_2(t)$  модель, определяющая поведение иммунной системы, состоит из уравнений (1) с учетом модификации динамики функции  $F(t)$ , которая, отражая характер процесса лечения, может быть описана дифференциальным уравнением

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \eta\gamma FV - \mu_f F + u_2 \quad (5)$$

Эффективность лечения хронической формы заболевания достигается с помощью инъекции биостимуляторов  $u_1(t)$  – непатогенных, не размножающихся антиген, специально вводимых в организм. В результате введения управляющей функции  $u_1(t)$  модель, определяющая поведение иммунной системы, состоит из уравнений, полученных в результате модификации системы (1), путем добавления трех дифференциальных уравнений, отражающих характер процесса лечения

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - \eta\gamma FV - \mu_f F \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m)\alpha F(t - \tau)V(t - \tau) - \mu_c(C - C^*) \\ \frac{dV_1}{dt} &= -\gamma_1 F_1 V_1 + u_1 \\ \frac{dF_1}{dt} &= \rho_1 C_1 - \eta_1 \gamma_1 F_1 V_1 - \mu_{f_1} F_1 \\ \frac{dC_1}{dt} &= \frac{F_1 V_1}{FV + F_1 V_1} \alpha_1 F_1(t - \tau)V_1(t - \tau) - \mu_{c_1}(C_1 - C_1^*) \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m \end{aligned} \quad (6)$$

Таким образом, оптимизационная управляемая модель динамики иммунной защиты направлена на минимизацию функционала (4), при динамических условиях, заданных системой дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned}
\frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V \\
\frac{dF}{dt} &= \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F + u_2 \\
\frac{dC}{dt} &= \xi(m)\alpha F(t - \tau)V(t - \tau) - \mu_c(C - C^*) \\
\frac{dV_1}{dt} &= -\gamma_1 F_1 V_1 + u_1 \\
\frac{dF_1}{dt} &= \rho_1 C_1 - \eta_1 \gamma_1 F_1 V_1 - \mu_{f_1} F_1 \\
\frac{dC_1}{dt} &= \alpha_1 \frac{F_1 V_1}{FV + F_1 V_1} F_1(t - \tau)V_1(t - \tau) - \mu_{c_1}(C_1 - C_1^*) \\
\frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m
\end{aligned} \tag{7}$$

с начальными условиями

$$V(0) = V^0, F(0) = F^0, C(0) = C^0, V_1(0) = V_1^0, F_1(0) = F_1^0, C_1(0) = C_1^0, m(0) = m^0 \tag{8}$$

и фазовыми ограничениями

$$V(t) \geq 0, F(t) \geq 0, C(t) \geq 0, V_1(t) \geq 0, F_1(t) \geq 0, C_1(t) \geq 0, m(t) \geq 0 \tag{9}$$

где функции управления  $u_1(t)$  и  $u_2(t)$  характеризуют скорость введения биостимуляции и реализации иммунотерапии в единицу времени соответственно и удовлетворяют ограничениям

$$0 \leq u_i(t) \leq b_i, \quad i = 1, 2, t \in [0, T], \tag{10}$$

где  $b_i > 0$ ,  $i = 1, 2$  — максимальное число людей, подверженных биостимуляции, иммунотерапии в единицу времени, зависящее от ограниченных технических и финансовых средств.

### 3. Необходимое условие оптимальности управления иммунологическими реакциями

В поставленной задаче (4), (7)-(10), система дифференциальных уравнений (7) является системой с разрывной правой частью и с запаздывающим аргументом, общий вид которой

$$\dot{x}(t) = \begin{cases} f_1(t, x(t), x(t - \tau), u(t)), & S(t, x) < 0 \\ f_2(t, x(t), x(t - \tau), u(t)), & S(t, x) \geq 0 \end{cases},$$

где  $x = (V, F, C, m, V_1, F_1, C_1)$  — абсолютно-непрерывная на отрезке  $[0, T]$  вектор-функция состояния,  $u = (u_1, u_2)$  — кусочно-непрерывная на отрезке  $[0, T]$  вектор-функция управления. Поверхность переключения  $S(t, x)$  — непрерывно дифференцируемая по совокупности аргументов скалярная функция, имеющая вид  $S(t, x) = S(x) = m - m^*$ , где  $m^* = 0, 1$  — предельный уровень поражения, при котором

еще возможна нормальная работа иммунной системы. Рассмотрим случай однократного протыкания траекторией поверхности переключения в точке  $\tau_\alpha$ , где  $\tau_\alpha$  — момент переключения, то есть точка, в которой  $S(x(\tau_\alpha)) = 0$ .

Для построения оптимального управления использован принцип максимума Понтрягина. Так как в задаче имеются фазовые ограничения (9), то обеспечим их выполнение путем введения штрафного слагаемого в функционал (4) и перейдем к последовательности задач, в которой отсутствуют фазовые ограничения, а функционал имеет вид

$$I = \frac{1}{T} \int_0^T \sigma V(t) dt + A, \quad (11)$$

где

$$A = A_k \int_0^T [(\max\{-V, 0\})^2 + (\max\{-C, 0\})^2 + (\max\{-F, 0\})^2 + (\max\{-m, 0\})^2 +$$

$$+(\max\{-V_1, 0\})^2 + (\max\{-C_1, 0\})^2 + (\max\{-F_1, 0\})^2] dt,$$

$$k = 1, 2, \dots, A_k > 0, \lim_{k \rightarrow \infty} A_k = \infty, A_k \text{ — параметры штрафа.}$$

Функция Понтрягина для задачи (7),(8),(10),(11) имеет вид

$$H(t, x(t), x(t - \tau), u(t), \psi(t), \lambda_0) = \begin{cases} H_1(t, x(t), x(t - \tau), u(t), \psi_1(t), \lambda_0), & S(x) < 0 \\ H_2(t, x(t), x(t - \tau), u(t), \psi_2(t), \lambda_0), & S(x) \geq 0 \end{cases},$$

где

$$H_i(t, x(t), x(t - \tau), u(t), \psi_i(t), \lambda_0) =$$

$$= -\lambda_0 \left[ \frac{1}{T} \sigma V(t) + A_k ((\max(-V(t), 0))^2 + (\max(-F(t), 0))^2 +$$

$$+(\max(-C(t), 0))^2 + (\max(-m(t), 0))^2 + (\max(-V_1(t), 0))^2 + (\max(-F_1(t), 0))^2 +$$

$$+(\max(-C_1(t), 0))^2) \right] + (\psi_i(t), f_i(t, x(t), x(t - \tau), u(t))),$$

$$i = 1, 2, k = 1, 2, \dots, A_k > 0, \lim_{k \rightarrow \infty} A_k = \infty.$$

Функции  $\psi(t) = (\psi_1(t), \psi_2(t))$  — сопряженная вектор-функция, определенная на промежутке  $[0, \tau_\alpha] = T_1$  или  $[\tau_\alpha, T] = T_2$  соответственно, непрерывная и почти всюду непрерывно дифференцируемая на этих отрезках.

Используя принцип максимума Понтрягина, сформулируем теорему о необходимых условиях оптимальности для задачи оптимального управления с разрывной правой частью и запаздывающим аргументом.

**Теорема 1.** Пусть процесс  $\bar{w} = (\bar{x}(t), \bar{x}(t - \tau), \bar{u}(t), \tau_\alpha)$ , где  $\tau_\alpha$  — точка переключения, является оптимальным в поставленной задаче (7),(8),(10),(11). Тогда с необходимостью существует множитель  $\lambda_0 \geq 0$  и неравные одновременно нулю функции  $\psi_1(t), \psi_2(t)$  такие, что выполняются следующие условия:

- 1) оптимальное управление  $\bar{u}(t)$ ,  $t \in [0, T]$  во всех точках непрерывности доставляет максимум функции Понтрягина  $H_i(t, \bar{x}(t), \bar{x}(t - \tau), u(t), \psi_i(t), \lambda_0)$ , по всем  $0 \leq u_i(t) \leq b_i$ ,  $i = 1, 2$ , то есть

$$\begin{aligned} & H_i(t, \bar{x}(t), \bar{x}(t - \tau), \bar{u}(t), \psi_i(t), \lambda_0) = \\ & = \max_{0 \leq u_i(t) \leq b_i} H_i(t, \bar{x}(t), \bar{x}(t - \tau), u(t), \psi_i(t), \lambda_0), i = 1, 2; \end{aligned}$$

- 2) сопряженные вектор-функции  $\psi_i(t)$ ,  $i = 1, 2$  удовлетворяют системе дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} \dot{\psi}_i(t) &= - \frac{\partial H_i(t, \bar{x}(t), \bar{x}(t - \tau), \bar{u}(t), \psi_i(t), \lambda_0)}{\partial x} - \\ & - \frac{\partial H_i(t + \tau, \bar{x}(t + \tau), \bar{x}(t), \bar{u}(t + \tau), \psi_i(t + \tau), \lambda_0)}{\partial x}, \\ & i = 1, 2, t \in [0, T], \\ & \psi_i(t) \equiv 0, i = 1, 2, t > T; \end{aligned}$$

- 3) условие трансверсальности

$$\psi_2(T) = 0;$$

- 4) условия допустимости (7), (10);

- 5) в точке  $\tau_\alpha$  пересечения траекторией поверхности переключения выполняется условие скачка сопряженной вектор-функции

$$\psi_1(\tau_\alpha - 0) = \psi_2(\tau_\alpha + 0) + \lambda \frac{\partial S(\bar{x}(\tau_\alpha))}{\partial x}; S(\bar{x}(\tau_\alpha)) = 0,$$

$$H_1(\tau_\alpha - 0) = H_2(\tau_\alpha + 0)$$

$$\lambda = \frac{(f_2(\tau_\alpha, \bar{x}(\tau_\alpha), \bar{x}(\tau_\alpha - \tau), \bar{u}(\tau_\alpha + 0)) - f_1(\tau_\alpha, \bar{x}(\tau_\alpha), \bar{x}(\tau_\alpha - \tau), \bar{u}(\tau_\alpha - 0)), \psi_2(\tau_\alpha))}{(\frac{\partial S(\tau_\alpha, \bar{x}(\tau_\alpha))}{\partial x}, f_1(\tau_\alpha, \bar{x}(\tau_\alpha), \bar{x}(\tau_\alpha - \tau), \bar{u}(\tau_\alpha - 0))})$$

где  $\lambda$  - величина скачка в точке  $\tau_\alpha$ .

Так как функция Понтрягина линейна по управлению, то введем функции переключения:  $\varphi_i^1 = \psi_i^1$ ,  $\varphi_i^2 = \psi_i^2$ ,  $i = 1, 2$ .

Из условия максимума функции Понтрягина находим оптимальное управление

$$\bar{u}_k = \begin{cases} 0, & \varphi_i^k < 0 \\ u_k^{\max}, & \varphi_i^k > 0; \\ \in [0, u_k^{\max}], & \varphi_i^k = 0 \end{cases} \quad k = 1, 2 \quad i = 1, 2.$$

Таким образом, имеем краевую задачу принципа максимума Понтрягина, замкнутую управлением  $\bar{u}_k$ ,  $k = 1, 2$ .

**4. Численная реализация задачи оптимального управления иммунным ответом**

Для построения численной схемы приближённого решения задачи оптимального управления динамикой иммунного ответа проведём дискретную аппроксимацию непрерывной задачи (4), (7)-(10).

Разобьём отрезок  $[0, T]$  точками  $t_i = i \cdot \Delta t$ ,  $i = \overline{0, q}$  на  $q$  частей

$$(0 = t_0 < t_1 < \dots < t_q = T).$$

Проведём дискретную аппроксимацию с постоянным шагом интегрирования  $\Delta t = t_{i+1} - t_i, i = \overline{0, q-1}$ , выбирая  $\nu \Delta t = \tau$ .

Обозначим значения фазовых функций и функций управления в точках разбиения

$$\begin{aligned} x(t_i) &= (V(t_i), F(t_i), C(t_i), m(t_i), V_1(t_i), F_1(t_i), C_1(t_i)) = \\ &= (V^i, F^i, C^i, m^i, V_1^i, F_1^i, C_1^i) = x^i \\ u(t_i) &= (u_1(t_i), u_2(t_i)) = (u_1^i, u_2^i) = u^i. \end{aligned}$$

Предположим, что фазовая траектория протыкает поверхность переключения в точке  $\tau_\alpha$  на отрезке  $[t_j, t_{j+1}]$ . Обозначим значение фазовой функции и функции управления в точке протыкания через  $x^\alpha$  и  $u^\alpha$ . Запишем рекуррентные формулы для вычисления поведения траектории на всем временном промежутке для случая одного протыкания

$$x^{i+1} = \begin{cases} x^i + \Delta t f_1(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i), & i = \overline{0, j-1} \\ x^i + \alpha f_1(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i) + (\Delta t - \alpha) f_2(\tau_\alpha, x^\alpha, x^{\alpha-\nu}, u^\alpha), & i = j \\ x^i + \Delta t f_2(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i), & i = \overline{j+1, q-1} \end{cases}, \quad (12)$$

считая, что

$$x^\alpha = x^j + \alpha f_1(t_j, x^j, x^{j-\nu}, u^j). \quad (13)$$

$\alpha$  является функцией аргументов  $x^j, u^j$  и вычисляется по формуле

$$\alpha = \frac{-S(x^j)}{\left(\frac{\partial S(x^j)}{\partial x^j}, f_1(t, x^j, x^{j-\nu}, u^j)\right)} = \frac{m^* - m^j}{f_1(t_j, x^j, x^{j-\nu}, u^j)}. \quad (14)$$

В дискретной задаче (12)-(14) требуется найти минимум функции

$$\begin{aligned} I(u) &= \frac{1}{t_q} \sum_{i=0}^{q-1} \sigma V^i \Delta t + A_k \sum_{i=0}^q [(\max(-V^i, 0))^2 + (\max(-F^i, 0))^2 + (\max(-C^i, 0))^2 + \\ &+ (\max(-m^i, 0))^2 + (\max(-V_1^i, 0))^2 + (\max(-F_1^i, 0))^2 + (\max(-C_1^i, 0))^2] \Delta t \rightarrow \min. \end{aligned} \quad (15)$$

Для решения дискретной задачи (12)-(15) воспользуемся методом множителей Лагранжа. Составим функцию Лагранжа

$$\begin{aligned}
L = & \lambda_0 \frac{1}{t_q} \sum_{i=0}^{q-1} \sigma V^i \Delta t + \lambda_0 A_k \sum_{i=0}^q (\max(-x^i, 0))^2 \Delta t + \\
& + \sum_{i=0}^{j-1} (\psi^{i+1}, x^{i+1} - x^i - \Delta t f_1(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i)) + \\
& + (\psi^{j+1}, x^{j+1} - x^j - \alpha f_1(t_j, x^j, x^{j-\nu}, u^j) - (\Delta t - \alpha) f_2(t_j + \alpha, x^\alpha, x^{\alpha-\nu}, u^\alpha)) + \\
& + \sum_{i=j+1}^{q-1} (\psi^{i+1}, x^{i+1} - x^i - \Delta t f_2(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i)).
\end{aligned}$$

Согласно теореме о необходимых условиях оптимальности конечномерных задач имеем условия стационарности функции Лагранжа по  $x^i, i = \overline{1, q}$

$$\frac{\partial L}{\partial x^i} = 0, \quad i = \overline{1, j-1}; \quad \frac{\partial L}{\partial x^j} = 0; \quad \frac{\partial L}{\partial x^i} = 0, \quad i = \overline{j+1, q-1}; \quad \frac{\partial L}{\partial x^q} = 0. \quad (16)$$

Найдем частные производные функции Лагранжа по  $u$

$$\frac{\partial L}{\partial u^i}, \quad i = 0, \dots, j-1, j+1, \dots, q-1; \quad \frac{\partial L}{\partial u^j}; \quad \frac{\partial L}{\partial u^\alpha}. \quad (17)$$

Используя соотношения (16)-(17), выпишем рекуррентные формулы для вычисления импульсов  $\psi^i, i = \overline{1, q}$  для регулярного случая  $\lambda_0 = 1$

$$\psi^q = 2A_k \max(-x^q, 0) \Delta t;$$

$$\begin{aligned}
\psi^i = & \psi^{i+1} - \frac{1}{t_q} \sigma \frac{\partial V^i}{\partial x^i} \Delta t + 2A_k \max(-x^i, 0) \Delta t + \\
& + \Delta t \left( \frac{\partial f_2(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i)}{\partial x^i} \right)^T \psi^{i+1}, \quad i = \overline{q-1, j+1};
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\psi^j = & \psi^{j+1} - \frac{1}{t_q} \sigma \frac{\partial V^j}{\partial x^j} \Delta t + 2A_k \max(-x^j, 0) \Delta t - \frac{\partial \alpha}{\partial x^j} (f_2(t_j + \alpha, x^\alpha, x^{\alpha-\nu}, u^\alpha) - \\
& - f_1(t_j, x^j, x^{j-\nu}, u^j), \psi^{j+1}) - ((\alpha - \Delta t) \left( \frac{\partial f_2(t_j + \alpha, x^\alpha, x^{\alpha-\nu}, u^\alpha)}{\partial x^j} \right) - \\
& - \alpha \left( \frac{\partial f_1(t_j, x^j, x^{j-\nu}, u^j)}{\partial x^j} \right)^T \psi^{j+1};
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\psi^i = & \psi^{i+1} - \frac{1}{t_q} \sigma \frac{\partial V^i}{\partial x^i} \Delta t + 2A_k \max(-x^i, 0) \Delta t + \\
& + \Delta t \left( \frac{\partial f_1(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i)}{\partial x^i} \right)^T \psi^{i+1}, \quad i = \overline{j-1, 1}.
\end{aligned}$$

В дискретной задаче (12)-(15) для поиска оптимальных динамических траекторий и оптимального управления написана программа, реализующая алгоритм, основанный на методе проекции градиента.

**5. Результаты численного моделирования**

Наиболее серьезную медицинскую проблему представляют острые и хронические формы заболевания, так как в отличие от субклинической формы, наносят больший вред организму. Так при острой форме заболевания средняя скорость повреждения организма при параметрах модели (1)-(3), представленных в таблице 1, равна  $3,3 \cdot 10^{-4}$ , а при хронической форме - 0,001.

На рисунке 3 представлены результаты реализации алгоритма, состоящего в построении оптимального управления  $u_1(t)$  при хронической форме заболевания и  $u_2(t)$  при острой форме заболевания при  $t \in [0, T]$ , минимизирующего функционал (11) при ограничениях (7), (8), (10). Интегрирование проводилось на отрезке времени равном 100 дней, при параметрах, представленных в таблице 1, с начальными условиями:  $V(0) = 10^{-6}$ ;  $C(0) = 1$ ;  $F(0) = 1$ ;  $m(0) = 0$ ;  $V_1(0) = 0$ ;  $C_1(0) = 1$ ;  $F_1(0) = 1$ ;  $u_1(0) = 10^{-3}$  ( $\gamma_1 = 0,5$ ;  $\alpha_1 = 80$ ;  $\mu_{f1} = 0,17$ ;  $\rho_1 = 0,17$ ;  $\mu_{c1} = 0,5$ ;  $\eta_1 = 20$ ) при хронической форме заболевания и  $V(0) = 10^{-6}$ ;  $C(0) = 1$ ;  $F(0) = 1$ ;  $m(0) = 0$ ;  $u_2(0) = 5$  при острой форме заболевания.

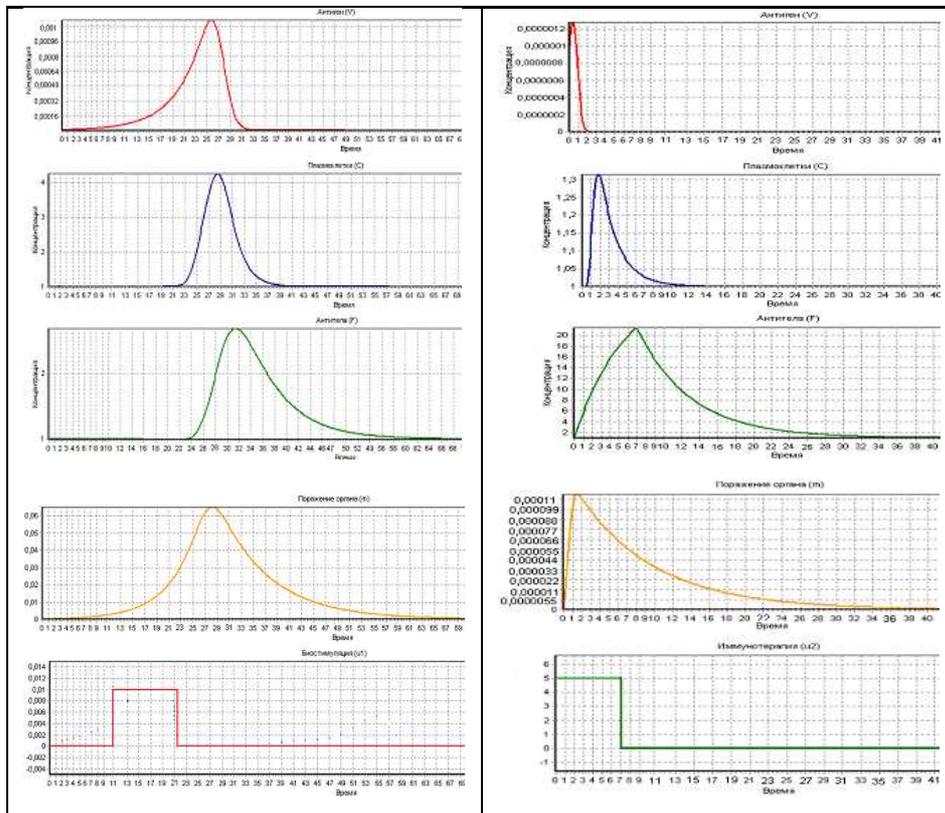


Рис. 3: Результаты оптимизации для лечения: хронических форм заболевания с помощью биостимуляции, острых форм заболевания с помощью иммунотерапии

Результаты расчетов показали, что значение функционала (11) равно  $1,3 \cdot$

Программа лечения разных форм заболеваний за период 100 дней и ее графики	Объем введения биостимулятора	Объем введения донорских антител	Средняя скорость повреждения организма	Время полного выздоровления												
<table border="1"> <tr><td>Рис. 2</td></tr> <tr><td>субклиническая</td></tr> <tr><td>острая</td></tr> <tr><td>хроническая</td></tr> </table>	Рис. 2	субклиническая	острая	хроническая	0	0	<table border="1"> <tr><td></td></tr> <tr><td><math>5,5 \cdot 10^{-7}</math></td></tr> <tr><td><math>3,3 \cdot 10^{-4}</math></td></tr> <tr><td>0,001</td></tr> </table>		$5,5 \cdot 10^{-7}$	$3,3 \cdot 10^{-4}$	0,001	<table border="1"> <tr><td></td></tr> <tr><td>на 5 день</td></tr> <tr><td>на 8 день</td></tr> <tr><td>выздоровление не происходит</td></tr> </table>		на 5 день	на 8 день	выздоровление не происходит
Рис. 2																
субклиническая																
острая																
хроническая																
$5,5 \cdot 10^{-7}$																
$3,3 \cdot 10^{-4}$																
0,001																
на 5 день																
на 8 день																
выздоровление не происходит																
Рис. 3 острая	0	5	$1,3 \cdot 10^{-6}$	на 3 день												
Рис. 3 хроническая	$10^{-3}$	0	0,0014	на 49 день												

Таблица 2: Сравнительные данные программ лечения

$10^{-6}$  на экстремальном решении, полученном в результате лечения острой формы заболевания с помощью иммунотерапии (рис. 3), меньше, чем для естественного течения данной формы заболевания (рис.2), что подтверждает положительный результат влияния лекарственного препарата на течение заболевания.

Выздоровление при хронической форме заболевания (рис. 2) наступает в результате обострения заболевания (рис. 3), что приводит за указанный временной промежуток к незначительному увеличению средней скорости повреждения организма, равной 0,0014.

Уменьшением параметра  $\gamma_1$  ( $\gamma_1 = 0,01$ ), который отражает вероятность нейтрализации биостимулятора антителами, можно смоделировать случай использования более патогенного биостимулятора. При использовании такого биостимулятора хроническая форма заболевания переходит в летальный исход болезни, что является крайне нежелательным последствием. Таким образом, для биостимуляции должен применяться обладающий необходимым качеством препарат. Это требует особого внимания к данной программе лечения.

Количественные оценки обсуждаемых программ лечения приведены в таблице 2. Численные данные, полученные математическими методами, переведены на язык медицинских критериев эффективности лечения, среди которых главными являются средняя скорость повреждения организма и время полного выздоровления.

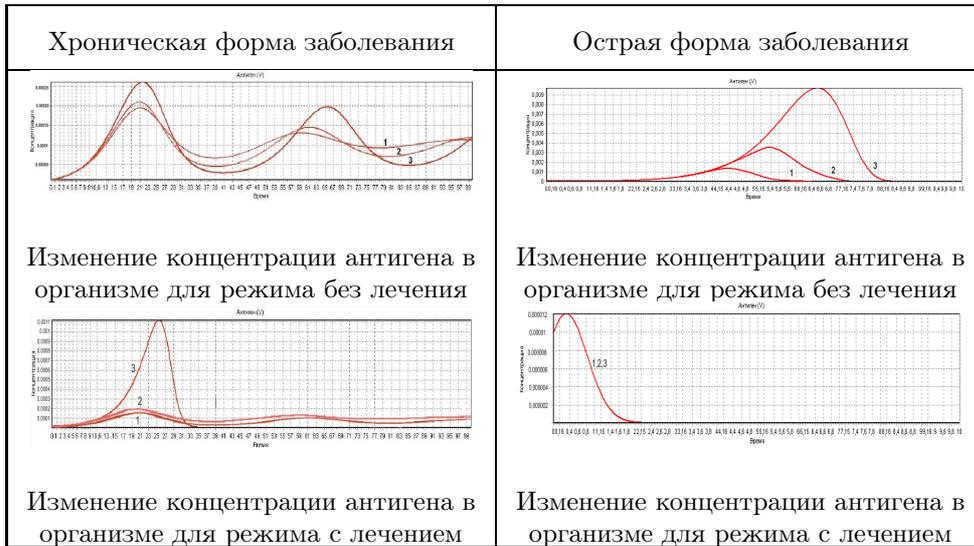


Рис. 4: Динамика концентрации антигена при варьировании параметра  $\tau$

Рассмотренные программы лечения, полученные при численной реализации алгоритмов оптимизации, приводят к результатам, которые допускают содержательную интерпретацию и не противоречат имеющимся фактическим данным. Анализ таблицы 2 показывает, что время продления болезни при рациональном лечении инфекции снижается, при этом за более продолжительный период исследования наблюдается уменьшение и средней скорости повреждения организма.

Интенсивность процессов иммунного ответа зависит от скоростей микродвижений в жидких средах организма, возникающих при функционировании его различных органов и тканей и, следовательно, зависит от состояния организма и его гормонального статуса. Поэтому управление процессом заболевания целесообразно иногда интерпритировать как концентрации в плазме крови различных гормонов, вырабатываемых самим организмом, которое учитывается коэффициентами модели иммунного ответа. В качестве допустимых управлений могут выбираться значения некоторых параметров модели, которые остаются постоянными в течение всего рассматриваемого процесса. Особый интерес представляет отслеживание влияния числа деления стимулированных лимфоцитов до образования клона плазматических клеток на решение задачи оптимального управления.

На рисунке 4 представлены результаты динамики изменения концентрации антигенов, отражающие течение острой и хронической форм заболеваний, при варьировании параметра  $\tau$  ( $\tau_1 = 0; \tau_2 = 1; \tau_3 = 2$ ) для режимов без лечения и с использованием лечения. Интегрирование проводилось на временном отрезке в 100 дней, используя параметры, представленные в таблице 1, с начальными условиями:  $V(0) = 10^{-6}; C(0) = 1; F(0) = 1; m(0) = 0; V_1(0) = 0; C_1(0) = 1; F_1(0) = 1; u_1(0) = 10^{-3}$  ( $\gamma_1 = 0,5; \alpha_1 = 80; \mu_{f1} = 0,17; \rho_1 = 0,17; \mu_{c1} = 0,5; \eta_1 = 20$ ) при хронической форме заболевания и  $V(0) = 10^{-6}; C(0) = 1; F(0) = 1; m(0) = 0; u_2(0) = 5$  при острой форме заболевания

$\tau$	Хроническая форма заболевания $J$	Острая форма заболевания $J$
0	0,0009970	$1,314 \cdot 10^{-6}$
1	0,0010	$1,316 \cdot 10^{-6}$
2	0,001280	$1,319 \cdot 10^{-6}$

Таблица 3: Зависимость значения функционала от параметра  $\tau$

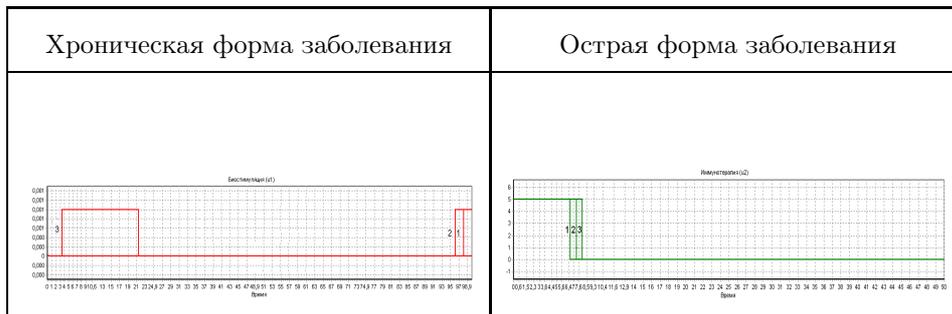


Рис. 5: Смещение переключения управления при изменении параметра  $\tau$

Значения функционала приведены в таблице 3

При увеличении параметра  $\tau$  иммунный ответ слишком опаздывает, вирус успевает нанести большой ущерб организму и заболевание приобретает более тяжелую форму, что естественным образом приводит к увеличению значения функционала  $J$ .

Изменения параметра  $\tau$  от 0 до 2 с шагом 1 приводит к смещению точки переключения управления в сторону увеличения при острой форме заболевания, что говорит о необходимости более длительной реализации иммунотерапии, и в сторону уменьшения при хронической форме заболевания, что свидетельствует о необходимости начать биостимуляцию в более ранние сроки. Смещение переключения управления при изменении параметра  $\tau$  изображено на рисунке 5.

Из рисунков 4-5 можно сделать вывод о зависимости интенсивности процессов иммунного ответа от скоростей микродвижений в жидких средах организма, возникающих при функционировании его различных органов и тканей и, следовательно, от состояния организма и его гормонального статуса.

## Заключение

Рассмотренные результаты свидетельствуют о том, что построенная управляемая математическая модель может быть с успехом использована для количественной оценки тяжести процесса заболевания, прогноза его течения и обоснования, ре-

комендаций по выбору наиболее эффективных программ лечения. Анализ данной модели позволили систематизировать и объяснить различные факты, касающиеся механизмов протекания инфекционных заболеваний, накопленные иммунологами и клиницистами. Построение моделей конкретного заболевания потребует, с одной стороны, большей детализации процесса, а с другой стороны, широкого привлечения клинико-лабораторных данных для идентификации параметров модели. Но при этом закономерности, полученные в рамках исследованной управляемой модели сохранятся.

### Список литературы

- [1] Бейли Н. Математика в биологии и медицине М., 1970
- [2] Белых Л. Н. Анализ математических моделей в иммунологии — М.: Наука, 1988
- [3] Дасгут Д. Искусственные иммунные системы и их применение — М.: Физматлит, 2006
- [4] Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии — М.: Наука, 1980
- [5] Погожев И. Б. Применение математических моделей заболеваний в клинической практике — М., Наука, 1988